

**TAGESPROFILE UND PROFILVERLAUFSKONTROLLEN
VON ETHAMBUTOL BEI TUBERKULOSEKRANKEN KINDERN
VERSCHIEDENER ALTERSGRUPPEN
IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DOSIERUNG**

— Auszug —

Klaus Benkert
—

1973
—

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der Landes-
versicherungsanstalt, Oberbayern
Ärztliche Leitung: Professor Dr.med. Herbert Blaha

TAGESPROFILE UND PROFILVERLAUFSKONTROLLEN VON
ETHAMBUTAL BEI TUBERKULOSEKRANKEN KINDERN
VERSCHIEDENER ALTERSGRUPPEN IN ABHÄNGIGKEIT VON
DER DOSIERUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dr.rer.nat. Klaus Benkert
aus
Darmstadt

1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr.med. H. Blaha

Mitberichterstatter: Professor Dr.med. W. Seitz

Dekan: Professor Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 1973



Medizinische Klinik

Wochenschrift
für Klinik
und Praxis

Listed in Current Contents
and Science Citation Index

Es ist ohne schriftliche Genehmigung des Verlages nicht erlaubt, die Zeitschrift oder Teile daraus nachzudrucken, fotomechanisch (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen oder in Datenverarbeitungsanlagen zu speichern. Werden Vervielfältigungen zum innerbetrieblichen Gebrauch gewerblicher Unternehmen nach § 54 UrhG hergestellt, so ist hierfür die Gebühr nach Maßgabe des Gesamtvertrags zwischen der Inkassostelle für urheberrechtliche Vervielfältigungsgebühren GmbH, D-6 Frankfurt/M., Großer Hirschgraben 17-21, und dem Bundesverband der Deutschen Industrie e.V., D-5 Köln, Habsburger-ring 2-12, an die Inkassostelle zu entrichten. Werden Wertmarken der Inkassostelle verwendet, so ist jede vervielfältigte Seite mit einer Marke im Wert von DM 0,40 zu versehen. © Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1974.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte.

Sonderdruck

Herausgeber

H. Begemann, München · K. Betke, München ·
H. Klepzig, Königstein · H. Kremling, Würzburg ·
H. A. Kühn, Würzburg · J. Schirmeister, Karlsruhe ·
K. Schwarz, München · E. Ungeheuer, Frankfurt/M.

Wissenschaftlicher Beirat

H. W. Bansi, Hamburg · H. H. Bennhold, Tübingen ·
H. Büttner, Hannover · R. Degkwitz, Freiburg ·
W. Doden, Frankfurt/M. · F. Erbslöh, Gießen ·
E. K. Frey, München · A. Georgii, Hannover ·
R. Hauff, Freiburg · N. Henning, Erlangen ·
A. Hittmair, Innsbruck · K. Hierholzer, Berlin ·
H. Hundeshagen, Hannover · W. Laves, München ·
E. Lehnartz, Münster · W. Leibbrand, München ·
F. Lembeck, Graz · W. Lorenz, Frankfurt/M. ·
W. Marget, München · W. Müller, Basel · E. Navratil, Graz ·
H. Pflüger, Frankfurt/M. · K. L. Radenbach, Berlin ·
G. Rassner, Ulm · H. Schoberth, Ostseebad Damp ·
R. Siegert, Marburg · W. Spann, München ·
P. Sunder-Plassmann, Münster · K. H. Vosteen, Frankfurt/M.

Schriftleitung

Prof. Dr. H.-W. Koeppel, Prof. Dr. H. Begemann,
Prof. Dr. Dr. H. Lippert, Dr. Helga Schichtl.
8 München 2, Pettenkoferstr. 18, Tel. (089) 530181.

Verlag

Urban & Schwarzenberg, 8 München 2, Pettenkoferstr. 18,
Tel. (089) 530181, Telex: 05/23864.

Druck

Passavia Druckerei AG, 839 Passau, Vornholzstr. 40.
Printed in Germany

Urban & Schwarzenberg

K. Benkert, H. Blaha, K. F. Petersen, P. Ch. Schmid

Institut für Laboratoriumsdiagnostik des
Zentralkrankenhauses Gauting bei München

Tagesprofile und Profilverlaufskontrollen von Ethambutol bei Kindern

Zusammenfassung

Pharmakokinetische Untersuchungen von Ethambutol bei tuberkulosekranken Kindern sind bisher noch kaum durchgeführt worden. Es wurden daher mit einer spezifischen, mikrobiologischen Methode die Tagesprofile von Ethambutol bei einer Dosierung von 15 mg/kg und 25 mg/kg Körpergewicht bei insgesamt 26 tuberkulosekranken Kindern im Alter von drei bis 14 Jahren bestimmt. Ethambutol wurde täglich verabreicht. Außerdem wurden in achttägigem Abstand die Zweistundenwerte im Plasma über einen Zeitraum von vier Wochen bestimmt. Tagesprofile und Zeitpunkt der Messung des Maximalwerts entsprachen den Kurven, die bei erwachsenen tuberkulosekranken Patienten ermittelt wurden. Aus der Profilverlaufskontrolle geht hervor, daß die Plasmaspiegel im Durchschnitt nach zwei Wochen bis zu einem Maximum ansteigen, um dann wieder auf ihre Ausgangswerte zurückzugehen. Die Überschreitungsdauer der minimalen Hemmkonzentration (MIC) für *Mycobacterium tuberculosis* aufgrund unserer Ethambutol-Dosierungen wird hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit der üblicherweise verabreichten Ethambutol-Dosen in der Pädiatrie diskutiert. In keinem der Fälle traten Nebenwirkungen auf.

Zur Behandlung pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulosen wird heute Ethambutol (EMB) meist in kombinierter Therapie erfolgreich eingesetzt. Es existiert eine umfangreiche internationale Literatur über pharmakologische, pharmakokinetische und klinische Untersuchungen bei erwachsenen Patienten.

Entsprechende Untersuchungen bei Kindern fehlen bisher bis auf ganz wenige Ausnahmen [2]. Die Behandlung der Tuberkulose in der Pädiatrie mit Ethambutol wird daher auch heute noch anhand empirisch ermittelter Dosen durchgeführt.

Es erschien uns daher wichtig, folgende Fragen zu prüfen:

1. Abhängigkeit der Ethambutol-Tagesprofile bei Kindern verschiedener Altersgruppen von der Dosierung,

Summary: Plasma-levels of Ethambutol in children

Pharmakokinetic investigations of Ethambutol in pediatric tuberculosis are almost unknown. Therefore, we determined by specific microbiological methods the plasma-levels of Ethambutol with dosages of 15 mg/kg and 25 mg/kg bodyweight in children with pulmonary tuberculosis, altogether 26. The age ranged from 3 to 14 years. Ethambutol was applied once daily. Furthermore, we determined in 8 day intervals the plasma-levels 2 hours after Ethambutol was applied for 4 weeks (plasma-level control study). The daily plasma-levels in children and the position of the maxima are corresponding to plasma-levels performed in adult tuberculous patients. The plasma-level control study demonstrates, that on an average plasma-levels of Ethambutol increase to a maximum after 2 weeks and later on the levels decrease to the same concentration as in the beginning of treatment. The overstep duration of the minimal inhibition concentration (mic) of *M. tuberculosis* due to our dosages of Ethambutol is discussed concerning the therapeutic activity of usual applied Ethambutol doses in the field of pediatric tuberculosis. No side effect was caused in any case.

2. Kontrolle der Profilverläufe über einen mehrwöchigen Zeitraum zur Überprüfung etwaiger Kumulierungseffekte in Abhängigkeit von Dosierung und Alter bei Kindern hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen (z. B. Schädigung des Nervus opticus).

Versuchsdurchführung

Klinischer Teil

Unsere Untersuchungen beschränken sich auf 26 Patienten beiderlei Geschlechts bis zum Alter von 14 Jahren, bei denen ein Erstheilverfahren eingeleitet werden sollte. In allen Fällen handelte es sich um pulmonale Tuberkulosen. In einem Fall bestand zusätzlich eine Wirbeltuberkulose.

Ethambutol wurde in einer Dosierung von 15 mg/kg bzw. 25 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Zur genauen Ein-

stellung standen uns Tabletten zu 100 mg und 400 mg Ethambutol sowie Ethambutol-Saft¹ zur Verfügung. Ein Tropfen des Safts entspricht einem Gehalt von 2 mg Ethambutol. Ethambutol-Saft diente nur zur Dosierungsfeinabstimmung, wobei die Ethambutol-Dosis, die mit dem Saft verabreicht wurde, in den in Frage kommenden Fällen maximal 10% der verabreichten Tablettendosis betrug. Aus vorbereiteten Gewichts-Dosis-Tabellen konnte die zu verabreichende Dosis direkt abgelesen werden.

Zur Bestimmung des Plasmakonzentrationsverlaufs während eines Tages (Tagesprofil) wurden eine, zwei, vier, sieben und 24 Stunden nach der Applikation etwa 3 ml Blut entnommen und sofort zentrifugiert. Das Plasma wurde auf seinen Gehalt an Ethambutol analytisch untersucht.

Zur mehrwöchigen Kontrolle des Profilverlaufs von Ethambutol wurde die initial gewählte Dosierung bei täglich einmaliger Verabreichung beibehalten und der Zweistundenwert im Plasma in wöchentlichem Abstand kontrolliert.

Da die von uns benutzte mikrobiologische Bestimmungsmethode für Ethambutol spezifisch ist und andere bei der üblichen Kombinationstherapie verwendete Tuberkulostatika das Testergebnis nicht beeinflussen, wurde mit Rücksicht auf einen optimalen Therapieerfolg in nahezu allen Fällen kombiniert therapiert.

Analytischer Teil

Zur Bestimmung von Ethambutol² wählten wir eine von uns modifizierte mikrobiologische Methode nach Thomas et al. [1] mit dem Stamm *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607.

Zur Aufbereitung des Impfmateri als verwendeten wir das Difco-Nährmedium Nr. 0243–01 nach Vorschrift. Auf 100 ml Medium wurden vor der Sterilisation 1,5 ml Tween 80 und etwa 20 Glaskugeln (Durchmesser etwa 5 mm) zugegeben. Die Kultur wurde auf einem Schüttler 48 Stunden bebrütet (37°C). Danach war das Impfmedium bei +4°C bis zu drei Wochen für den Test verwendbar.

Aus rationellen Gründen entschieden wir uns für den Lochtest. Genau 150 ml des von Thomas u. Pelcak angegebenen Nährmediums wurden bei 57°C mit 0,2 ml der Bakteriensuspension (Impfmedium) beimpft und sofort auf eine Glasplatte (300 mm × 400 mm) in einen Metallrahmen (220 mm × 320 mm) ausgegossen. Mit einer an das Laborvakuum angeschlossenen Stanze

(Außendurchmesser 11 mm) wurden durch eine durchsichtige Kunststoffschablone hindurch insgesamt 24 Löcher in gleichmäßigen Abständen gestanzt. Das Lochvolumen war so bemessen, daß genau 0,1 ml einer zu bestimmenden Plasmaprobe mit einer Eppendorf-Pipette hinein pipettiert werden konnten. Der Metallrahmen wurde mit einer weiteren Glasplatte abgedeckt und bis zur Auswertung 48 Stunden bei 37°C bebrütet.

Zur Auswertung wurden die Hemmhofdurchmesser ausgemessen und die Werte in mm doppellogarithmisch gegen die Konzentration in µg/ml aufgetragen. Die Eichkurve wurde in den Bereich von 0,5 bis 8,0 µg Ethambutol/ml Plasma gelegt. Die Empfindlichkeit der Methode beträgt 0,3 µg Ethambutol/ml Plasma.

Die Kontrollwerte wurden durch Verdünnen einer wässrigen Ethambutol-Lösung mit Humanplasma hergestellt. Wir ermittelten, daß diese Lösungen bei –20°C, unabhängig von der Zeit, keinen Aktivitätsverlust erleiden. Dasselbe gilt auch für die ethambutolhaltigen Versuchssproben. Die Standardabweichungen der Meßpunkte der Standardkurve betrugen ± 1. Genauigkeit und Reproduzierbarkeit lagen somit im Rahmen bakteriologischer quantitativer Bestimmungen.

Ethambutol wurde als Ethambutol-dihydrochlorid verwendet (1,36 mg Ethambutol-dihydrochlorid entsprechen 1,0 mg freiem Ethambutol).

Ergebnis

Tagesprofile

Dosierung 15 mg Ethambutol/kg Körpergewicht. Unsere Patienten wurden in drei Altersgruppen mit zufallsverteilter Geschlechtszugehörigkeit eingeteilt (drei bis sechs Jahre, sieben bis zehn Jahre und elf bis 14 Jahre). Durch diese Einteilung sollen eventuelle Unterschiede in den Konzentrationsverläufen in Abhängigkeit vom Alter sichtbar gemacht werden.

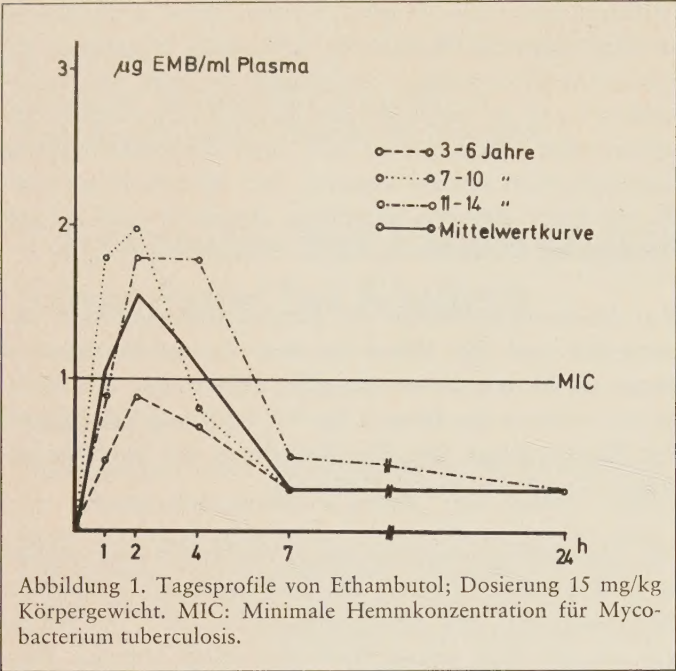
Die von uns ermittelten Werte für die einzelnen Altersgruppen sind als Mittelwerte in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Lage des Profilmaximums liegt bei allen drei

Zahl d. Pat.	Alter (Jahre)	Stunden nach der Applikation				
		1	2	4	7	24
4	3 bis 6	0,5	0,9	0,7	< 0,3	< 0,3
4	7 bis 10	1,8	2,0	0,8	< 0,3	< 0,3
5	11 bis 14	0,9	1,8	1,8	0,5	< 0,3

Tabelle 1. Plasmamittelwerte der Tagesprofile bei einer Dosierung von 15 mg Ethambutol/kg Körpergewicht. Angaben in µg/ml Plasma.

¹ In der Bundesrepublik Deutschland nicht im Handel.

² Für die Versuchsmengen danken wir der Firma Lederle, Arzneimittel, München.



Altersgruppen bei zwei Stunden und zeigt somit keinen Unterschied zur Lage des Maximums bei Erwachsenen [4]. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

Es fällt auf, daß in der Altersgruppe drei bis sechs Jahre im Durchschnitt das Maximum des Tagesprofils nicht die minimale Hemmkonzentration von Ethambutol (MIC für *Mycobacterium tuberculosis* = 1 µg Ethambutol/ml) erreicht. Die Plasmawerte nach 24 Stunden liegen alle unter 0,3 µg Ethambutol/ml, also in einem mit unserer Methode nicht mehr erfassbaren Konzentrationsbereich.

Dosierung 25 mg Ethambutol/kg Körpergewicht. Auch bei dieser Dosierung zeigte sich im wesentlichen dasselbe

Zahl d. Pat.	Alter (Jahre)	Stunden nach der Applikation				
		1	2	4	7	24
5	3 bis 6	2,0	3,0	1,7	0,5	< 0,3
5	7 bis 10	0,6	2,6	2,8	1,0	< 0,3
3	11 bis 14	2,3	3,5	2,2	0,6	< 0,3

Tabelle 2. Plasmamittelwert der Tagesprofile bei einer Dosierung von 25 mg Ethambutol/kg Körpergewicht. Angaben in µg/ml Plasma.

Zahl d. Pat.	Alter (Jahre)	Wochen nach der Applikation				
		0	1	2	3	4
4	3 bis 6	0,9	1,4	1,7	2,0	1,7
4	7 bis 10	2,0	2,3	2,2	2,9	2,8
5	11 bis 14	1,8	2,2	2,8	2,2	1,8

Tabelle 3. Zweistundenwerte im Plasma bei der Profilverlaufskontrolle bei einer Dosierung von 15 mg Ethambutol/kg Körpergewicht. Angaben in µg/ml Plasma.

Bild wie bei 15 mg Ethambutol/kg Körpergewicht. Die von uns gemessenen Werte sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Entsprechend der höheren Dosierung wurden auch hier höhere Spitzenwerte gemessen (Abbildung 2). Auch bei dieser Dosierung lagen die 24-Stunden-Werte im Bereich zwischen 0 und 0,3 µg Ethambutol/ml Plasma, wie aus den Untersuchungen über den Profilverlauf hervorgeht.

Profilverlaufskontrolle

Dosierung 15 mg Ethambutol/kg Körpergewicht. Bei täglicher Verabreichung mit der für das Tagesprofil gewählten Dosis von Ethambutol wurde nach jeweils sieben Ta-

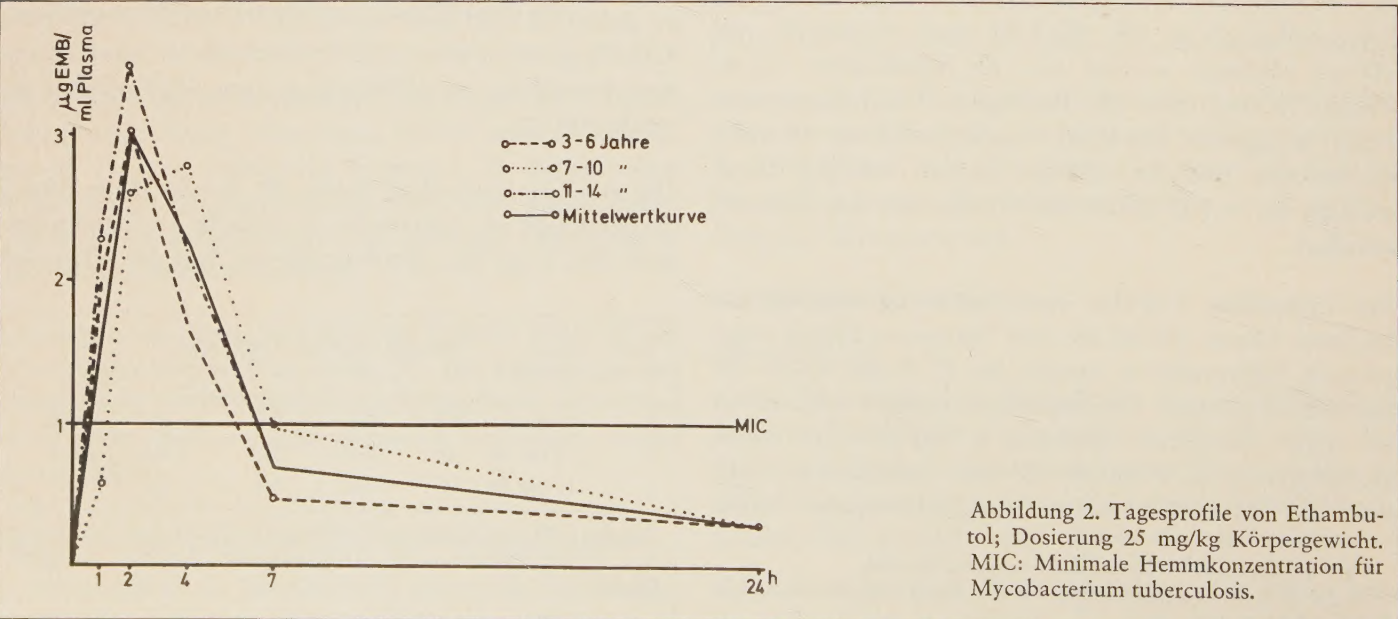
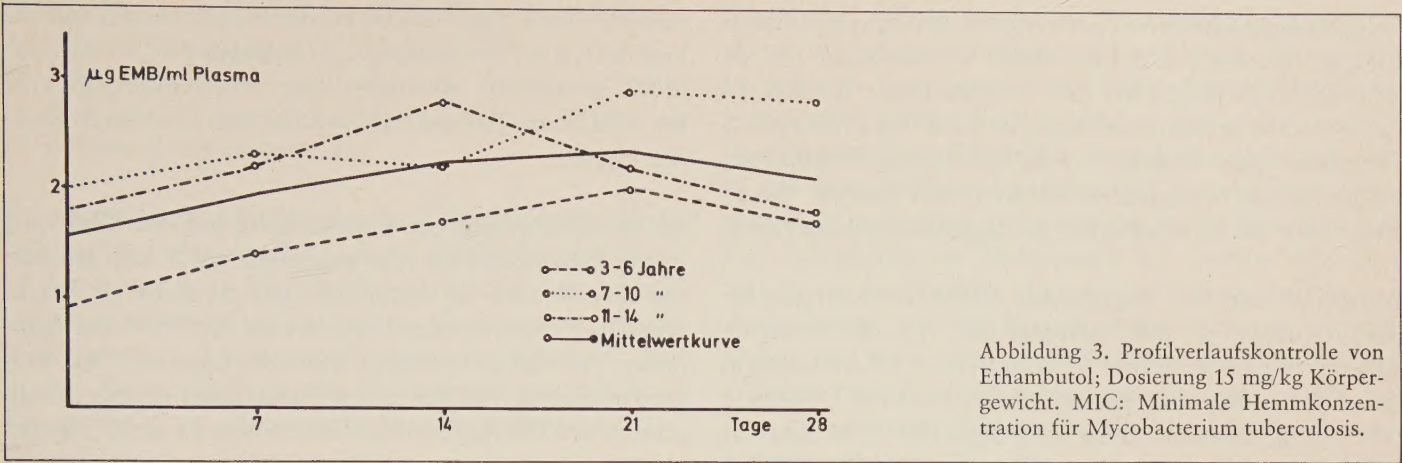


Abbildung 2. Tagesprofile von Ethambutol; Dosierung 25 mg/kg Körpergewicht. MIC: Minimale Hemmkonzentration für *Mycobacterium tuberculosis*.



gen über insgesamt vier Wochen durch Bestimmung des jeweiligen Zweistundenwerts der Profilverlauf verfolgt (Tabelle 3). Wie Abbildung 3 zeigt, stiegen zunächst bei allen drei Gruppen die Werte an, was auf eine leichte Kumulierung schließen läßt. Nach vier Wochen war nur in der Gruppe der Patienten von elf bis 14 Jahren der Ausgangswert erreicht bzw. geringfügig unterschritten. In den beiden anderen Altersgruppen war nach vier Wochen kein weiteres Ansteigen der Werte mehr erkennbar. Im Gegensatz zur ältesten Gruppe war bei diesen Gruppen der Konzentrationsabfall nur verzögert. Wie aus der Mittelwertkurve der drei Altersgruppen hervorgeht, begann der Konzentrationsabfall bereits nach der dritten Woche.

Dosierung 25 mg Ethambutol/kg Körpergewicht. Entsprechend den höheren Konzentrationsverläufen bei den Tagesprofilen ergab sich auch ein entsprechend höherer Konzentrationsverlauf in der vierwöchigen Profilverlaufskontrolle (Tabelle 4, Abbildung 4). Im Gegensatz zur Dosierung von 15 mg Ethambutol/kg Körpergewicht wur-

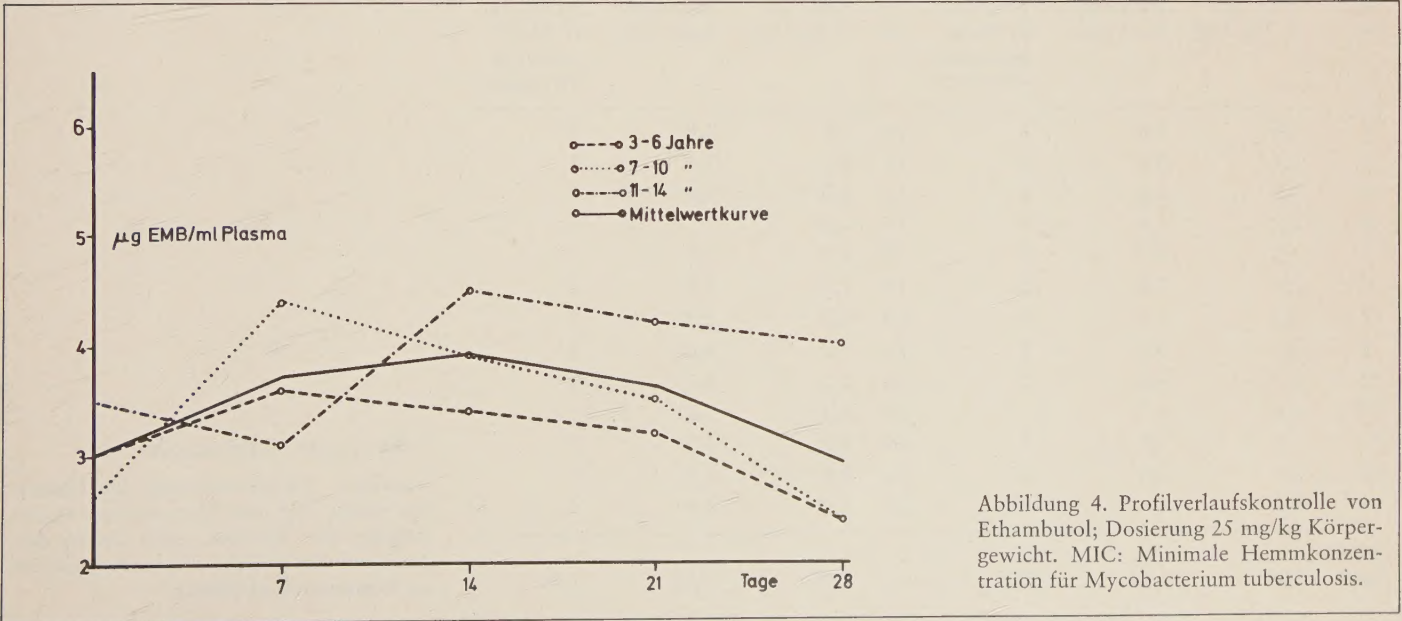
Zahl d. Pat.	Alter (Jahre)	Wochen nach der Applikation				
		0	1	2	3	4
5	3 bis 6	3,0	3,6	3,4	3,2	2,4
5	7 bis 10	2,6	4,4	3,9	3,5	2,4
3	11 bis 14	3,5	3,1	4,5	4,2	4,0

Tabelle 4. Zweistundenwerte im Plasma bei der Profilverlaufskontrolle bei einer Dosierung von 25 mg Ethambutol/kg Körpergewicht. Angaben in µg/ml Plasma.

den die Ausgangswerte nach vier Wochen in den Gruppen drei bis sechs Jahre und sieben bis zehn Jahre erreicht bzw. unterschritten, während die Gruppe elf bis 14 Jahre den Wert nicht ganz erreichte. Ob es sich hierbei um die Folge biologischer Streuung handelt, kann an dieser Stelle nicht entschieden werden.

Diskussion

Bei der Beurteilung der Tagesprofile muß man berücksichtigen, daß durch den von uns im Interesse der Patienten



weggelassenen Dreistundenwert eine geringfügige Verfälschung des wahren Profilverlaufs zu erwarten ist, da Maxima auch einmal bei drei Stunden liegen können. Es ist weiterhin zu berücksichtigen, daß die den Profilverlauf beeinflussenden Parameter (z. B. Resorption, Elimination) aufgrund der biologischen Streuung und unserer Gruppengrößen die Interpretation des Ergebnisses erschweren.

Vergleicht man die Tagesprofile beider Dosierungen bei allen Gruppen, so fällt zunächst auf, daß die minimale Hemmkonzentration (für *Mycobacterium tuberculosis*) in der Altersgruppe drei bis sechs Jahre bei einer Dosierung von 15 mg Ethambutol/kg Körpergewicht nicht erreicht wird, was sicher mit dem erhöhten Wasserumsatz bei Kleinkindern in Zusammenhang gebracht werden kann.

Der Profilverlauf bei 15 mg Ethambutol zeigt einen leichten Anstieg mit einem Maximum bei drei Wochen. Im Durchschnitt sind die Ausgangswerte nach vier Wochen noch nicht erreicht. Da sich die Kurve auf dem Niveau 2 µg/ml Plasma bewegt, fällt dieser Konzentrationsbereich hinsichtlich einer Betrachtung über Nebenwirkungen kaum ins Gewicht. Für die therapeutische Wirksamkeit von Ethambutol sind nicht die erreichten Spitzenwerte wichtig; viel entscheidender ist die Zeit, während der die minimale Hemmkonzentration (MIC für *Mycobacterium tuberculosis* 1 µg Ethambutol/ml Plasma) im Plasma überschritten wird.

Aus der Mittelwertkurve für die Dosierung 15 mg Ethambutol/kg Körpergewicht läßt sich ablesen, daß die minimale Hemmkonzentration für *Mycobacterium tuberculosis* etwa 3,5 Stunden am ersten Tag der Therapie über-

schritten wird. Das Maximum der Profilverlaufskontrolle liegt bei 2,1 µg Ethambutol/ml (Abbildung 3), so daß sich durch graphische Ableitung eine Überschreitungsdauer der minimalen Hemmkonzentration von etwa sechs Stunden ergibt.

Bei der Beurteilung der Profilverläufe mit der Dosierung 25 mg Ethambutol/kg Körpergewicht ergibt sich ein entsprechendes Bild. Im Maximum, das ebenfalls bei durchschnittlich zwei Stunden liegt, werden die Werte der minimalen Hemmkonzentration weit überschritten. Aus dem Durchschnittsprofil des ersten Tages läßt sich eine durchschnittliche Überschreitungsdauer von etwa sechs Stunden ablesen.

Der Profilverlauf der Dosierung von 25 mg Ethambutol zeigt für die beiden Gruppen drei bis sechs Jahre und sieben bis zehn Jahre nach zwei Wochen ein Maximum, um danach kontinuierlich abzufallen. Nach vierwöchiger Therapie sind im Durchschnitt die Ausgangswerte sogar leicht unterschritten (Abbildung 4). Es kann hier nicht entschieden werden, ob der etwas abweichende Profilverlauf der Gruppe der Patienten von elf bis 14 Jahren durch die natürliche Streuung des kleinen Kollektivs zustande kommt. Bei zwei Patienten dieser Gruppe liegt das Maximum der Profilverlaufskontrolle bei zwei Wochen und in einem Fall bei drei Wochen.

Anhand der Profilverlaufskontrolle läßt sich auch für 25 mg Ethambutol annehmen, daß aufgrund des Maximums nach zwei Wochen in diesem Zeitraum die minimale Hemmkonzentration für etwa fünf Tage überschritten wird.

Dosierung 15 mg				Dosierung 25 mg			
Pat. Nr.	Wert am 1. Tag (µg)	Maximalwert (µg)	Zeitpunkt d. Maximalwerts (Wochen)	Pat. Nr.	Wert am 1. Tag (µg)	Maximalwert (µg)	Zeitpunkt d. Maximalwerts (Wochen)
1	0,4	1,8	2	14	4,5	4,8	2
2	1,5	3,6	3	15	2,7	7,1	1
3	0,8	2,0	2	16	2,0	4,4	3
4	0,8	2,4	2	17*	4,0	—	—
5	1,3	4,4	3	18	1,9	3,7	2
6	2,3	3,8	1	19	2,5	6,8	1
7	2,1	2,9	4	20	2,5	5,4	1
8	2,3	3,1	3	21	3,2	4,6	3
9	0,7	4,2	2	22	1,2	3,1	1
10*	2,6	—	—	23	3,4	3,6	1
11	1,6	3,2	1	24	3,0	5,2	3
12	1,5	3,4	2	25	3,6	3,8	2
13*	2,5	—	—	26	3,9	4,9	2
Mittelwert	1,39	3,16	2,1		2,78	4,78	1,93

* Werte nicht berücksichtigt.

Tabelle 5. Zweistundenwert im Plasma am ersten Tag und Maximalwert sowie Angabe der Wochen, nach denen der Maximalwert erreicht wurde. Angaben in µg Ethambutol/ml Plasma.

Sowohl bei 15 mg als auch bei 25 mg Ethambutol läßt sich auf diese Weise zeigen, daß während der ersten vier Wochen der Therapie bei der Altersgruppe drei bis sechs Jahre die minimale Hemmkonzentration für nicht mehr als 24 Stunden überschritten wird.

Zur statistischen Absicherung des Plasmakonzentrationsanstiegs im Laufe der Behandlung (Profilverlaufskontrolle) wurde der erste Zweistundenwert des ersten Behandlungstags dem maximal erreichten Zweistundenwert für jeden Patienten einzeln gegenübergestellt (Tabelle 5). Nur in zwei Fällen der Dosierung 15 mg und in einem Fall der Dosierung 25 mg konnte kein Anstieg im Laufe des Versuchszeitraums gemessen werden.

Die Abweichung des arithmetischen Mittelwerts der Differenzen der Wertepaare aus Tabelle 5 von Null wurde mit dem t-Test (Testanordnung der gepaarten Beobachtung) auf Signifikanz geprüft. Der Anstieg ist für beide Dosierungen auf dem Niveau $p < 0,01$ signifikant (15 mg: $t = 6,853$; 25 mg: $t = 4,616$).

Literatur

1. Bruckschen, E. G.: Myambutol, Experimentelle und klinische Ergebnisse. Editio Cantor, Aulendorf 1970.
2. Hussels, H., H. S. Otto: Ethambutol-Serumkonzentrationen im Kindesalter. Pneumologie-Pneumology 145 (1971), 392.
3. Peets, E. A., W. M. Sweeney, V. A. Place, D. A. Buyske: The absorption, excretion and metabolic fate of Ethambutol in man. Amer. Rev. Dis. 91 (1965), 51.

Ethambutol scheint biologische Membranen gut zu passieren, wie an menschlichen Erythrozyten gezeigt werden konnte [3]. Es konnte sogar eine Anreicherung von Ethambutol in den Erythrozyten nachgewiesen werden. Gewebespiegel von Ethambutol sind bisher nicht bekannt, so daß man in diesem Punkt nur auf Vermutungen angewiesen ist, wenn man aus der Höhe der Plasmaspiegel auf den therapeutischen Wirkspiegel im Gewebe schließen will. Es ist auch bei der Therapie der Tuberkulose zu berücksichtigen, daß die Kompartimentverteilung dadurch gestört sein kann, daß es sich bei schweren tuberkulösen Defekten oft um bereits destruiertes Gewebe handelt, bei dem die normalen Diffusions- und Transportstrukturen pathologisch verändert sind.

Für den Normalfall, und besonders bei Kindern, darf vermutet werden, daß die extrazellulären gleich den intrazellulären Ethambutol-Konzentrationen sind, so daß die Plasmaspiegel als Maßstab der zu erwartenden therapeutischen Wirksamkeit herangezogen werden können.

4. Place, V. A., E. A. Peets, D. A. Buyske, R. R. Little: Metabolic and special studies of Ethambutol in normal volunteers and tuberculous patients. Ann. N. Y. Acad. Sci. 135 (1966), 775.

Für die Verfasser: Dr. Klaus Benkert, 8033 Planegg, Josef-Danzer-Straße 2.

Lebenslauf

Klaus Benkert, geboren am 18.2.1936 in Darmstadt,
Besuch der Volksschulen in Darmstadt und Schaafheim/Hessen.
Anschließend Max-Planck-Schule in Groß-Umstadt;
Abitur 1957.
Beginn des Biologiestudiums an der Technischen Hochschule
Darmstadt im SS 58. Abschluß des Studiums mit dem Diplom-
examen im SS 63.
Zweijährige Tätigkeit in der Industrie.
Von 1965 bis 1967 Dissertationsarbeit an der Technischen
Hochschule Darmstadt; Dissertation 1967. Nach erneuter
Tätigkeit in der Industrie Beginn des Medizinstudiums im
SS 69 an der Universität München.
Abschluß im WS 73/74.

